



PCT/CH 2004/000374

SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

REC'D	28 JUN 2004
WIPO	PCT

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 18. Juni 2004

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

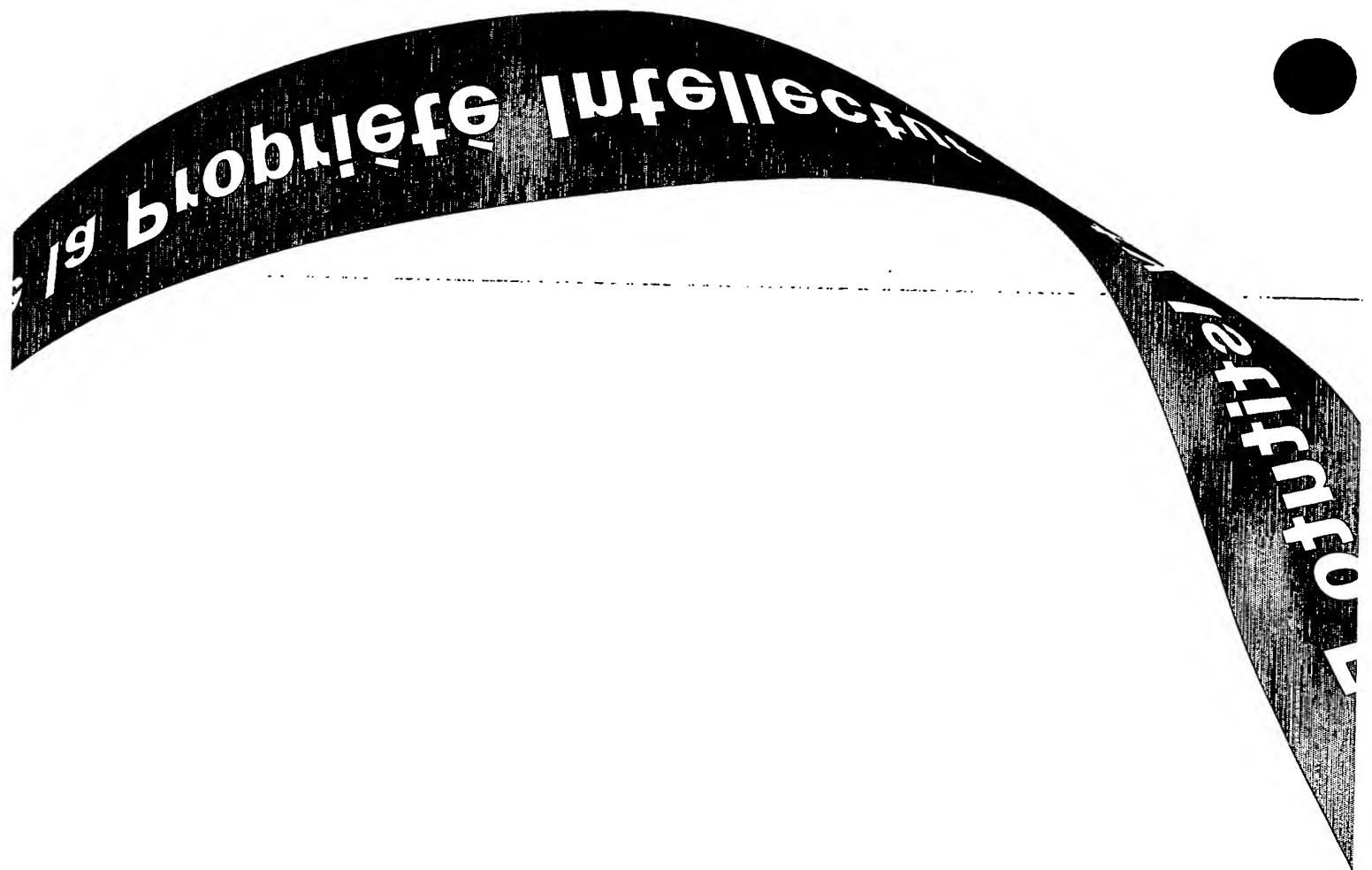
Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

Heinz Jenni

BEST AVAILABLE COPY

REF ID: A649007



BEST AVAILABLE COPY

Patentgesuch Nr. 2003 1109/03

HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)

**Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang
des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.**

Titel:

Neue kristalline Formen von Perindopril erbumine.

Patentbewerber:

**AZAD Pharma AG
Bahnhofstrasse 9
3125 Toffen**

Vertreter:

**Braun & Partner Patent-, Marken-, Rechtsanwälte
Reussstrasse 22
CH-4054 Basel**

Anmeldedatum: 24.06.2003

Voraussichtliche Klassen:

Uebertragung an :

**AZAD Pharmaceutical Ingredients AG
Friedbergstrasse 68
8200 Schaffhausen**

BEST AVAILABLE COPY
PRINTED FROM BEST COPY

BEST AVAILABLE COPY

Unveränderliches Exemplar
Exemplaire invariable
Esemplare immutabile

1100.00

P1227CH

AZAD Pharma AG

24.06.2003 / bc

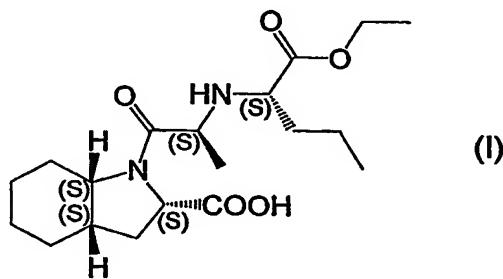
BEST AVAILABLE COPY

Neue kristalline Formen von Perindopril erbumine

5 Die vorliegende Erfindung betrifft zwei neue kristalline Formen von Perindopril erbumine.

Perindopril ((2S,3aS,7aS)-1-[2-(1-Ethoxycarbonyl-(S)-butylamino)-(S)-propionyl]-octahydroindol-2-carbonsäure)

10 hat die folgende Formel (I) :



15 Perindopril erbumine ist das tert.-Butylaminsalz von Perindopril.

Perindopril wirkt als ACE-Inhibitor (ACE = Angiotensin Converting Enzyme) und wird zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen angewendet, im Speziellen zur 20 Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

In EP 49658, US 4508729, EP 308341 und US 4914214 sowie in EP 1256590 und WO 01/58868 werden Synthesen für Perindopril beschrieben.

25

In WO 01/87835, WO 01/87836 und WO 01/83439 werden Kristallisationen von Perindopril erbumine aus Ethylacetat (WO 01/87835), aus Dichloromethan oder Ethylacetat (WO 01/87836) und aus Chloroform (WO 01/83439) und die dabei

erhaltenen kristallinen Formen α (WO 01/87835), β (WO 01/87836) und γ (WO 01/83439) beschrieben.

- Es wurde nun gefunden, dass bei der Kristallisation von Perindopril erbumine aus tert.Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.2 % Wasser enthält, zwei weitere kristalline Formen δ und ε erhalten werden können. Diese neuen kristalline Formen δ und ε werden durch folgende XRD-Daten charakterisiert (vgl. die nachstehenden Tabellen 1 und 2):
- 10

Tabelle 1: XRD-Daten von Perindopril erbumine, kristalline Form δ (relative Intensitäten wurden dem durch CuK α -Bestrahlung erhaltenen Pulverdiagramm entnommen).

Winkel 2 theta ($^{\circ}$)	lattice spacing d (\AA)	relative Intensität I/I_{\max} (%)
5.27	16.79	2
8.93	9.93	100
9.75	9.10	32
10.65	8.34	10
14.63	6.10	25
14.97	5.97	39
15.27	5.85	48
15.95	5.61	53
16.41	5.46	24
17.27	5.19	18
17.87	5.02	15
18.63	4.83	13
19.99	4.51	29
20.37	4.43	26

- 3 -

21.31	4.24	57
21.83	4.15	37
22.49	4.03	26
23.15	3.92	19
23.65	3.84	29
23.99	3.79	16
24.71	3.69	15
25.33	3.60	15
25.75	3.55	15
26.43	3.46	21
26.77	3.42	18
28.19	3.26	24

Tabelle 2: XRD-Daten von Perindopril erbumine, kristalline Form ϵ (relative Intensitäten wurden dem durch CuK_α -Bestrahlung erhaltenen Pulverdiagramm entnommen).

Winkel 2 theta (°)	lattice spacing d (Å)	relative Intensität I/I_{max} (%)
5.28	16.75	2
8.43	10.52	22
8.87	10.00	100
9.45	9.39	92
10.01	8.87	20
13.58	6.57	6
14.21	6.28	14
14.79	6.04	61
1531	5.84	53

- 4 -

1584	5.65	49
16.43	5.45	13
16.84	5.32	13
17.65	5.09	18
18.65	4.82	11
19.87	4.54	29
21.21	4.26	49
21.79	4.15	55
22.79	3.98	27
23.52	3.86	30
24.25	3.75	25
25.83	3.54	23
26.55	3.45	25
27.25	3.37	15
28.11	3.27	27

Die kristalline Form ϵ wird erfindungsgemäss bei der Kristallisation aus tert.-Butylmethylether (MTBE), welcher 5 1.5 - 2.5% Wasser enthält, bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 45°C, erhalten; diese Kristallisation erfolgt zweckmässigerweise unter Rühren. Wird dann das Wasser entfernt, zweckmässigerweise durch azeotrope Destillation, vorzugsweise bei 35 - 37°C, und wird dann für mindestens 15 10 h bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 37°C, weitergerührt, wandelt sich die kristalline Form ϵ in die kristalline Form δ um.

Diese beiden kristallinen Formen von Perindopril erbumine 15 sind neu und Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Sie können erfindungsgemäss als therapeutische Wirkstoffe verwendet und zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen

Trägermaterial zu einem Medikament verarbeitet werden. Dieses Medikament kann dann zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten verwendet werden, im Speziellen zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

Pharmazeutisch akzeptable Trägermaterialien zur Herstellung von Medikamenten sind allgemein bekannt und jedem Fachmann geläufig.

10

Da verschiedene Formen eines pharmazeutischen Wirkstoffs, wie zum Beispiel neue kristalline Formen, in der Regel verschiedene Bioverfügbarkeiten, Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten haben, können sie für die

15 betreffenden Patienten von grossem Nutzen sein, da sie es vielleicht ermöglichen, die Dosis zu verkleinern oder die Dosisintervalle zu vergrössern und dadurch die Medikamentenkosten zu senken.

20 Die folgenden Beispiele sollten die Erfindung illustrieren, ihren Umfang und ihre Anwendung aber in keiner Weise einschränken:

25 Die XRD-Spektren wurden auf einem Philips ADP1700 Pulverdiffraktometer gemessen bei einer Cu-Bestrahlung von $K_{\alpha_1} = 0.15406 \text{ nm}$ und $K_{\alpha_2} = 0.15444 \text{ nm}$ und einer Spannung von 40 kV.

30 Beispiel 1: Kristalline Form ϵ von Perindopril erbumine

5.00 g Perindopril erbumine wurden in 50 ml MTBE suspendiert und mit 0.95-ml-Wasser versetzt. Die erhaltene Suspension wurde unter Rühren auf 48°C erwärmt, wobei sich eine klare Lösung bildete. Diese Lösung wurde unter Rühren auf 41°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde angeimpft, wonach die Kristallisation begann. Während 30 min wurde bei 40 - 41°C gerührt, und dann wurde während 1 h auf 34°C

abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit 10 ml MTBE gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 1.85 g Perindopril erbumine der kristallinen Form δ erhalten.

5 Beispiel 2: Kristalline Form δ von Perindopril erbumine

11.09 g Perindopril erbumine wurden in 130 ml MTBE suspendiert und mit 2 ml Wasser versetzt. Die erhaltene Suspension wurde unter Röhren auf 51°C erwärmt, wobei sich 10 eine klare Lösung bildete. Diese Lösung wurde während 120 min unter Röhren auf 35°C abgekühlt. Bei 44°C wurde angeimpft, wonach die Kristallisation begann. Bei 35 - 37°C wurden unter reduziertem Druck während 45 min 50 ml MTBE abdestilliert. Dabei wurde auch das Wasser azeotrop 15 entfernt. Dann wurden nochmals 50 ml MTBE zugegeben und bei 35 - 37°C wurden nochmals 50 ml MTBE unter reduziertem Druck während 60 min abdestilliert. Bei 35 - 37°C wurde während 15 h weitergerührt und dann der erhaltene 20 Niederschlag abfiltriert und mit 10 ml MTBE gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 8.42 g Perindopril erbumine der Kristallinen Form δ erhalten.

Patentansprüche

1. Kristalline Form δ von Perindopril erbumine,
5 charakterisiert durch folgende XRD-Daten (gemessen auf
einem Pulverdiffraktometer mit CuK α Bestrahlung) :

Winkel 2 theta (°)	Gitterabstan d d (Å)	relative Intensität I/I_{max} (%)
5.27	16.79	2
8.93	9.93	100
9.75	9.10	32
10.65	8.34	10
14.63	6.10	25
14.97	5.97	39
15.27	5.85	48
15.95	5.61	53
16.41	5.46	24
17.27	5.19	18
17.87	5.02	15
18.63	4.83	13
19.99	4.51	29
20.37	4.43	26
21.31	4.24	57
21.83	4.15	37
22.49	4.03	26
23.15	3.92	19
23.65	3.84	29
23.99	3.79	16

24.71	3.69	15
25.33	3.60	15
25.75	3.55	15
26.43	3.46	21
26.77	3.42	18
28.19	3.26	24

2. Kristalline Form ε von Perindopril erbumine,
charakterisiert durch folgende XRD-Daten (gemessen auf
5 einem Pulverdiffraktometer mit CuK_α Bestrahlung) :

Winkel 2 theta (°)	Gitterabstan d d (Å)	relative Intensität I/I _{max} (%)
5.28	16.75	2
8.43	10.52	22
8.87	10.00	100
9.45	9.39	92
10.01	8.87	20
13.58	6.57	6
14.21	6.28	14
14.79	6.04	61
1531	5.84	53
1584	5.65	49
16.43	5.45	13
16.84	5.32	13
17.65	5.09	18
18.65	4.82	11
19.87	4.54	29

21.21	4.26	49
21.79	4.15	55
22.79	3.98	27
23.52	3.86	30
24.25	3.75	25
25.83	3.54	23
26.55	3.45	25
27.25	3.37	15
28.11	3.27	27

3. Kristalline Formen von Perindopril erbumine gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

5

4. Arzneimittel, enthaltend eine kristalline Form von Perindopril erbumine gemäss Anspruch 1 oder 2.

10 5. Verwendung der kristallinen Formen von Perindopril erbumine gemäss Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. zur Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln.

15 6. Verwendung gemäss Anspruch 5, wobei die kardiovaskulären Erkrankungen Bluthochdruck und Herzinsuffizienz sind.

20 7. Verfahren zur Herstellung von Perindopril erbumine der kristallinen Form δ gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass aus tert. Butylmethylether, welcher 1.5 - 2.5 % Wasser enthält, bei 30 - 45°C kristallisiert wird und der erhaltene Niederschlag nach dem Entfernen von Wasser während mindestens 15 Stunden bei 30 - 45°C gerührt wird.

11.02.00

- 10 -

8. Verfahren zur Herstellung von Perindopril erbumine
der kristallinen Form & gemäss Anspruch 2, dadurch
gekennzeichnet, dass aus tert.Butylmethylether, welcher 1.5
- 2.5 % Wasser enthält, bei 30 - 45°C kristallisiert wird.

5

BEST AVAILABLE COPY

Zusammenfassung

- Beschrieben werden zwei neue kristalline Formen δ und ϵ von
5 Perindopril erbumine. Diese eignen sich als therapeutische Wirkstoffe für Medikamente zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.
- 10 Die kristalline Form ϵ wird bei der Kristallisation aus MTBE, welcher 1.5 - 2.5% Wasser enthält, bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 45°C, erhalten; diese Kristallisation erfolgt zweckmässigerweise unter Rühren. Wird dann das Wasser entfernt, zweckmässigerweise durch azeotrope
15 Destillation, vorzugsweise bei 35 - 37°C, und wird dann für mindestens 15 h bei 30 - 45°C, vorzugsweise 35 - 37°C, weitergerührt, wandelt sich die kristalline Form ϵ in die kristalline Form δ um.